**3. GEREÇ ve YÖNTEMLER**

Literatürde iki laboratuvar yöntemini karşılaştırmak üzere kullanılan çeşitli regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları bulunmaktadır. Bu yöntemlerin kullanımına ilişkin literatür bilgisi ve teze konu olan problem “1. Giriş” bölümünde verilmiş, yöntemlerin metodolojik detayları ise “2. Genel Bilgiler” bölümünde bahsedilmiştir. Tezin deneysel bölümünde gerçekleştirilen analizler ikiye ayrılmıştır.

İlki, literatürde hali hazırda yayınlanan çalışmalardaki gerçek veriler kullanılarak regresyon yöntemleri ve güven aralığı yaklaşımları arasındaki uyumun araştırılmasıdır. Bu bölümde yöntem karşılaştırması yapılmış ve regresyon analizi gerçekleştirilerek yayınlanmış bir çalışma için, “acaba farklı bir regresyon yöntemi ya da güven aralığı yaklaşımı kullanılsaydı farklı bir klinik sonuca mı ulaşılacaktı?” sorusu cevaplandırılacaktır. Özetle yayınlanmış gerçek verilerde regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının uyumu araştırılacaktır. Bu bölümde gerçekleştirilen analizlere ilişkin istatistiksel yöntemler “3. Gereç ve Yöntemler” bölümünün “3.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması” başlığı altında verilmiştir.

İkinci bölüm tezin asıl amacına konu olan benzetim çalışmasının gerçekleştirilmesi bölümüdür. Bu bölümde kapsamlı bir benzetim çalışması gerçekleştirilerek farklı senaryolarda regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının performansları değerlendirilecek ve birbirleriyle kıyaslanacaktır. Bu sayede, “belirli bir senaryo altında yöntem karşılaştırması çalışmalarının hangi regresyon yöntemi ve güven aralığı yaklaşımı kullanılarak analiz edilmesi gerekir?” sorusu cevaplandırılacaktır. Bu bölümde gerçekleştirilen analizlere ilişkin istatistiksel yöntemler “3. Gereç ve Yöntemler” bölümünün “3.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi” başlığı altında verilmiştir.

**3.1. Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımları Arasındaki Uyumun Araştırılması**

Bu çalışmada 7 çalışma ve 30 gerçek veri seti üzerinde uygulama yapılmıştır. Gerçek veri setinden çıkan sonuçlara göre benzetim düzeni hakkında planlama gerçekleştirilmiştir. Bu 30 veri literatürde yayınlanmış gerçek çalışmalardan elde edilmiş ve her veride iki laboratuvar yönteminin karşılaştırılması amacıyla 3 farklı regresyon yöntemi, 6 farklı güven aralığı yaklaşımı birlikte uygulanmıştır. Regresyon yöntemi olarak literatür de sıklıkla kullanılan EKK, DR, ve PB regresyon yöntemleri kullanılmıştır. Güven aralıklarının tespitinde ise analitik, jackknife, bootstrap yüzdelik, bootstrap student, bootstrap Bca ve Bootstrap *t* yöntemleri uygulanmıştır. Uygulamaların tümü hem sabit, hem de oransal hatanın varlığının tespitine yönelik ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamalardaki temel amaç farklı regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının laboratuvar yöntemlerinin karşılaştırmasında birbirleri ile benzer sonuçlar verip vermediğinin araştırılmasıdır.

İlk gerçek veri tonsil verisi olup, (Sağıroğlu vd., 2017) çalışmasında kullanılmıştır. Çalışmanın amacı kronik tonsilit şikayeti ile gelen hastalara tonsilit teşhisini koymada yardımcı olan tonsil hacmini belirleme yöntemlerinin karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla çalışmaya 30 çocuk, 6 yetişkin olmak üzere 36 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin sağ ve sol tonsillerinin hacimlerini hesaplamak üzere Arşimet, Cavalieri ve elipsoit yöntemleri kullanılmış ve yöntemler arasındaki uyumu belirlemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı, sınıf içi korelasyon katsayısı ve konkordans korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Arşimet ve Cavalieri hacim hesaplama yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler sağ tonsil için “tonsil-1”, sol tonsil için ise “tonsil-2” olarak; Arşimet ve elipsoit hacim hesaplama yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler sağ tonsil için “tonsil-3”, sol tonsil için ise “tonsil-4” olarak; Cavalieri ve elipsoit hacim hesaplama yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler sağ tonsil için “tonsil-5”, sol tonsil için ise “tonsil-6” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri sitokin verisi olup, (Çetin vd., 2018) çalışmasında kullanılmıştır. Çalışmanın amacı hiperkolestrolomi tanısı konan 50 hasta ve 30 sağlıklı bireyde serum sitokin düzeylerini belirlemede laboratuvar yöntemleri olarak kullanılan referans test ölçümü ELISA (Enzime bağlı immüno serbest testi) testi yerine akım sitometrisi yönteminin kullanılabilirliğini test etmektir. Sağlıklı bireylerde ELISA ve akım sitometrisi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan veriler IL-6 düzeyleri için “sitokin-1”, TNF-α düzeyleri için “sitokin-2”, IL-1β düzeyleri için ise “sitokin-3” olarak; hasta bireylerde ELISA ve akım sitometrisi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılan veriler IL-6 düzeyleri için “sitokin-4”, TNF-α düzeyleri için “sitokin-5”, IL-1β düzeyleri için ise “sitokin-6” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri NRBC verisi olup, (Karakükçü vd., 2015) çalışmasında kullanılmıştır. Veriler Erciyes Üniversitesi Pediatri Hemotoloji birimine başvuran 21 erkek 30 kadın hastadan elde edilmiştir. Çalışmanın amacı kan hücrelerindeki biyokimyasal ölçümlerin hematolojik testlerle değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması üzerine kurulmuştur. Kan hücrelerindeki CBC ve WBC miktarları ile otomatik hesaplanan NRBC (Nucleated red blood cells) miktarı simir testinde kullanılmaktadır. Referans test olarak alınan NRBC miktarı yerine XE-2100 laboratuvar yöntemi ve Advia-2120i laboratuvar yönteminin kullanılıp kullanılamayacağı yöntem karşılaştırılması çalışmaları ile test edilmek istenmiştir. Hastalarda NRBC ve XE2100 yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler “NRBC-1” olarak; NRBC ve Advia-2120i yöntemlerinin karşılaştırmasında kullanılan veriler ise “NRBC-2” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri Magari-uygulama verisi olup, (Magari vd., 2012) çalışmasında kullanılmıştır. Çalışmanın amacı farklı senaryolarda türetilen veriler ile yöntem karşılaştırma çalışmalarının ve sabit hata ile oransal hata kavramlarının okuyucuya aktarılmasıdır. Çalışmada 10 kişi üzerinde tekrarlı ölçümler yapılarak elde edilen, sabit hata ve oransal hatanın olmadığı benzetim düzenine ilişkin veriler “Magari-uygulama-1” olarak; sabit hatanın olduğu, oransal hatanın olmadığı benzetim düzenine ilişkin veriler “Magari-uygulama-2” olarak; sabit hatanın olmadığı, oransal hatanın olduğu benzetim düzenine ilişkin veriler “Magari-uygulama-3” olarak; hem sabit hem de oransal hatanın olduğu veriler “Magari-uygulama-4” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri kreatinin verisi olup, (Manuilova vd., 2014) tarafından geliştirilen mcr R kütüphanesi içerisinde bulunan bir uygulama verisidir. Hasta bireylerde serum ve plazma kreatinin düzeylerinin yer aldığı uygulama verisi “kreatinin” olarak adlandırılmıştır.

Diğer gerçek veri EPO9-A3 verisi olup, (CLSI document EP09-A3., 2013) kılavuzunda yer alan ve kullanıcılara sunulan uygulama verisidir. “EPO9-A3-1” verisi 120 hastanın platelet düzeylerinin referans ve test olmak üzere iki farklı cihazla ölçüldüğü veri setidir. “EPO9-A3-2” verisi okuyuculara hata kestiriminin gösterimi amacıyla oluşturulmuş ve 79 bireyin iki farklı ölçüm yöntemi ile elde edilmiş verilerini içermektedir. “EPO9-A3-3” verisi sabit standart sapmaya sahip bir veriyi, “EPO9-A3-4” ve “EPO9-A3-5” verileri sabit varyasyon katsayısına sahip verileri, “EPO9-A3-6” sabit varyasyon katsayısına sahip ve aşırı değer içeren bir veriyi, “EPO9-A3-7” sabit standart sapmaya sahip ve aşırı değer içeren bir veriyi, “EPO9-A3-8” ise sabit standart sapmaya sahip diğer bir veriyi içermektedir.

Çalışmada kullanılan son gerçek veri Hba1c verisi olup, (Çalcı vd., 2018) çalışmasında kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz öncesi ve diyaliz sonrasında üç farklı laboratuvar yöntemi ile elde edilen Hba1c ölçümlerini karşılaştırmaktır. Bahsedilen üç yöntem olarak Boronat affinite HPLC, IEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemleri çalışmaya dâhil edilmiştir. IEX HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemlerine ilişkin Hba1c ölçümlerinin karşılaştırıldığı veriler diyaliz öncesi için “Hba1c-1” olarak, diyaliz sonrası için “Hba1c-2” olarak adlandırılmıştır. Boronat affinite HPLC ve İmmun türbidimetrik yöntemlerine ilişkin Hba1c ölçümlerinin karşılaştırıldığı veriler diyaliz öncesi için “Hba1c-3” olarak, diyaliz sonrası için “Hba1c-4” olarak adlandırılmıştır. Boronat affinite HPLC ve IEX HPLC yöntemlerine ilişkin Hba1c ölçümlerinin karşılaştırıldığı veriler diyaliz öncesi için “Hba1c-5” olarak, diyaliz sonrası için “Hba1c-6” olarak adlandırılmıştır.

**3.2. Kapsamlı Bir Benzetim Çalışması ile Regresyon Yöntemleri ve Güven Aralığı Yaklaşımlarının Performansının Değerlendirilmesi**

Tez boyunca bahsedilen regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının performanslarının araştırılması ve birbirleriyle karşılaştırılması amacıyla kapsamlı bir benzetim çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu benzetim çalışmasına bir önceki bölüme benzer şekilde regresyon yöntemi olarak literatürde sıklıkla tercih edilen EKK, DR, ve PB regresyon yöntemleri dahil edilmiştir. Aynı şekilde, her bir yöntem için güven aralığı yaklaşımı olarak analitik, jackknife, bootstrap yüzdelik, bootstrap student, bootstrap bca, bootstrap *t* kullanılmıştır.

 Benzetim süreci aşağıdaki varsayımlar altında gerçekleştirilmiştir:

1. *X* ve *Y* yöntemleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.
2. *X* ve *Y,* aynı örnek için birbirinden bağımsız ölçümler yapan nicel değişkenlerdir.
3. *X* ve *Y* yöntemlerine ilişkin ölçüm hataları oranı (analitik standart sapma oranı, *λ*) sabittir.

 Benzetim sürecinde ilk olarak dağılım aralığı oranı farklı üç farklı senaryo oluşturulmuştur. $x$ ölçümüne ilişkin dağılım aralığının $\left[c\_{min},c\_{max}\right]$ olduğu varsayıldığında, dağılım aralığı $c=c\_{max}/c\_{min}$ ile belirlenebilir. (Passing vd., 1984) çalışmasına göre $c<4$ olan veriler dağılım aralığı dar, $4\leq c<8$ olan veriler dağılım aralığı orta büyüklükte ve $c\geq 8$ olan veriler ise dağılım aralığı geniş olarak sınıflandırılmıştır. Gerçekleştirilen benzetim çalışmasında öncelikle dağılım aralığı dar, orta büyüklükte ve geniş olan üç farklı dağılım oranı senaryosu oluşturulmuştur.

Bu sayede farklı dağılım aralığı oranına sahip ölçümlerde regresyon yöntemlerinin ve güven aralığı yaklaşımlarının performansının ne olacağı araştırılmıştır. Her bir senaryoda aşağıdaki tüm olası durumlar için veri türetimi gerçekleştirilmiş ve yukarıda belirtilen yöntemler kullanılarak parametre kestirimi yapılmıştır:

Ölçümlerin dağılım aralığı oranı; dar, orta ve geniş,

Örneklem büyüklüğü$; n=\left(50, 100, 150, 200\right),$

Ölçümlerin dağılımı; simetrik ve pozitif çarpık,

Analitik standart sapma oranı; $λ=(0.5, 1, 2)$,

Ölçümsel hata oranı; bilinen ve bilinmeyen,

Etkili gözlem sayısı; $o = (0, 1)$,

Sabit hata; $β\_{0}=(0, 5)$,

Oransal hata; $β\_{1}=(1, 1.2)$.

Benzetim amacıyla kullanılan ilk dağılım aralığı oranı senaryosu elektrolit verisidir. Bu amaçla, (Linnet vd., 1998) çalışmasında kullandığı elektrolit benzetim verisinin dağılım parametrelerinden faydalanılmıştır. (Linnet vd., 1998), çalışmalarında $X$ yönteminin gerçek değerlerini, normal dağılım altında ve ortalaması 140.5 mmol/L, standart sapması ise 3.8 mmol/L olarak türetmiştir. (Linnet vd., 1998) yöntemlerin en küçük ve en büyük değerlerinin ortalamadan yaklaşık 2.5 standart sapma uzaklığında olduğunu varsaymıştır. Dolayısıyla bu veri için dağılım aralığı oranı 1.145 olarak elde edilmiş ve dağılım aralığı dar veri senaryosu olarak elektrolit verisi kullanılmıştır. Yöntemlerin analitik standart sapmaları 1.405 mmol/L ve 2.81 mmol/L olarak alınmış, bu sayede $λ=(0.5, 1, 2)$ durumu sağlanmıştır.

İkinci dağılım senaryosu olarak nörodejeneratif hastalıklarının progresyonunda kullanılan nörogranin belirteci kullanılmıştır. (Willemse vd., 2018) çalışmalarında bahsettiği örneklerden biri kullanılarak nörogranin dağılım aralığı 1000-4000 pg/mL olarak belirlenmiştir. Buna göre ortalama ve standart sapma parametreleri sırasıyla 2500 pg/mL ve 600 pg/mL dikkate alınmıştır. Bu veri için dağılım aralığı oranı 4 olarak belirlenmiş ve dağılım aralığı orta büyüklükte veri senaryosu olarak nörogranin verisi kullanılmıştır. Analitik standart sapmalar yöntemler için 200 pg/mL ve 400 pg/mL olarak seçilmiş ve
$λ=(0.5, 1, 2)$ durumu sağlanmıştır. Son dağılım aralığı oranı senaryosu ise (Linnet vd., 1998) çalışmalarında kullandığı glukoz benzetim verisidir. (Linnet vd., 1998), çalışmalarında hastaların serum glukoz değerlerinin yaklaşık olarak 2.5 mmol/L ile 20 mmol/L arasında değiştiğini ve glukoz düzeylerinin pozitif çarpık bir dağılıma sahip olduğunu belirtmiştir. Verinin normal dağılım varsayımı altında ortalaması 11.25 mmol/L, standart sapması 3.5 mmol/L olarak alınmış, yöntemlerin analitik standart sapmaları ise 0.45 mmol/L ve 0.90 mmol/L kullanılarak $λ=(0.5, 1, 2)$ durumu sağlanmıştır. Bu veri için dağılım aralığı oranı 8 olarak elde edilmiş ve dağılım aralığı geniş veri senaryosu olarak glukoz verisi kullanılmıştır.

Öncelikle ilgilenilen veri dağılımı senaryosuna göre gerçek *X* değerleri türetilmiştir. Bu amaçla yukarıda belirtilen dağılım için ilgili parametrelerden faydalanılarak *n* büyüklüğünde bir veri türetilmiştir. Gerçek $X$ değerleri ile birlikte ilgili $β\_{0}$ ve $β\_{1}$ parametreleri kullanılarak gerçek $Y$ değerleri elde edilmiştir:

$$Y\_{i}=β\_{0}+β\_{1}X\_{i}$$

 Sonrasında, gerçek $X$ değerlerine rasgele hata eklenerek bu yöntemin ölçüm değerleri $x$ elde edilmiştir. Rasgele hata ortalaması 0, analitik varyansı $σ\_{ax}^{2}$ olacak şekilde normal dağılım altında türetilmiştir:

$$x\_{i}=X\_{i}+ε\_{xi}$$

$$ ε\_{x\_{i}}\~N(0, σ\_{ax}^{2}) $$

Benzer şekilde, gerçek $Y$ değerlerine rasgele hata eklenerek bu yöntemin ölçüm değerleri $y$ elde edilmiştir. Rasgele hata ortalaması 0, analitik varyansı $σ\_{ay}^{2}$ olacak şekilde normal dağılım altında türetilmiştir:

$$y\_{i}=Y\_{i}+ε\_{yi}$$

$$ ε\_{y\_{i}}\~N(0, σ\_{ay}^{2}) $$

Analitik varyansların ne seçildiği her veri dağılımı senaryosu altında ayrıca belirtilmiştir. DR regresyon yöntemi için analitik standart sapmaların oranı, (Linnet vd., 1998) çalışmalarında gerçekleştirdiği gibi $λ=(0.5, 1, 2)$ olacak şekilde seçilmiştir. Örneğin elektrolit veri dağılımı senaryosu için yöntemlerin analitik standart sapmaları 1.405 ve 2.81 olarak alınmıştır. Yani, $λ=0.5$ için
$σ\_{ax}^{2}=1.405, σ\_{ay}^{2}=2.81$; $λ=1$ için $σ\_{ax}^{2}=1.405, σ\_{ay}^{2}=1.405$; $λ=2$ için ise
$σ\_{ax}^{2}=2.81, σ\_{ay}^{2}=1.405$ belirlenmiştir.

 Ölçümsel hata oranı bilinen ve bilinmeyen olmak üzere iki durumda ele alınmıştır. Bilinen durumda bu hata oranı $\hat{λ}={σ\_{ax}^{2}}/{σ\_{ay}^{2}}$ tahmin edicisi ile kestirilmiştir. Bilinmeyen durumda bu hata oranı tüm analizler için 1 olarak sabitlenmiştir. Bu sayede araştırmacıların ölçümsel hata oranını doğru belirleyemediği durumda yöntemlerin performansının nasıl değiştiği araştırılmıştır.

Örneklem büyüklüklerinin seçiminde literatürdeki referans çalışmalar dikkate alınmıştır. (CLSI document EP09-A3., 2013) kılavuzunda yöntem karşılaştırma çalışmalarında en az 100 gözlemin alınması önerilmiştir.
(Linnet vd., 1998), çalışmasında gerçekleştirdiği benzetimde gözlem sayısını 50 olarak belirlemiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde gözlem sayısının genelde 50 ile 200 arasında değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir.

Ölçümlerin dağılımı simetrik ve pozitif çarpık olmak üzere iki durumda ele alınmıştır. Simetrik veriler normal dağılımdan, pozitif çarpık veriler ise çarpık-normal dağılım ailesinden (Azzalini vd., 2014) türetilmiştir. Normal dağılım parametreleri veri dağılımı senaryosuna göre belirlenmiştir. Çarpık-normal dağılımdan veri türetiminde ise yine bu parametrelerden faydalanılmıştır. Bu dağılımdan veri türetirken ilgili dağılım aralığı oranı senaryosuna göre ortalama, 1.5 standart sapma sola kaydırılmıştır. Dağılımın yaygınlık parametresi omega ilgili dağılım aralığına göre belirlenmiştir. Bu sayede aynı probleme ilişkin simetrik ve pozitif çarpık yapıda veri türetimi gerçekleştirilmiş, normal ve çarpık-normal dağılımlardan türetilen veriler karşılaştırılabilir kılınmıştır.

Etkili gözlem sayısı 0 ya da 1 olarak belirlenmiştir. Öncelikle yukarıda belirtildiği gibi referans ve test yöntemlerinin ölçüm değerleri, $x$ ve $y$, türetilmiştir. Etkili gözlemin olmadığı senaryoda analizlere bu türetilen veriler ile devam edilmiştir. Etkili gözlemin 1 olduğu durumda ise gözlemlerden biri izleyen şekilde etkili gözlem haline getirilmiştir. İlk adımda $x$ ölçüm değeri en yüksek olan gözlemin $y$ ölçüm değeri, $y$ ölçüm değeri en yüksek olan gözlem ile aynı olacak şekilde değiştirilmiştir. İkinci adımda ise bu değere $y$ ölçümünün dağılım aralığının %40’ı eklenmiştir. Etkili gözlem ekleme işlemi Şekil 3.1’de gösterilmiştir:



**Şekil 3.1. Etkili gözlemin olmadığı ve olduğu iki farklı senaryo. Sağdaki grafikte gösterilen etkili gözlem soldaki şekilde gösterilen gözlem değerinin y ekseni üzerinde kaydırılması ile elde edilmiştir. Mavi çizgi (0,1) ekseninden geçen doğruyu, kırmızı kesikli çizgi ise EKK yöntemi ile elde edilmiş regresyon doğrusunu göstermektedir.**

$β\_{0}=(0, 5)$ ve $β\_{1}=(1, 1.2)$ katsayıları ise dört farklı durumu temsil edecek şekilde oluşturulmuştur. $β\_{0}=0, β\_{1}=1$ durumunda yöntemlerin gerçekte aynı ölçtüğü, sabit ya da oransal hata olmadığı varsayılmıştır $(Y\_{i}=X\_{i})$. $β\_{0}=5, β\_{1}=1$ durumunda yöntemler arasında sabit hata olduğu ve bu sabit hatanın 5 birim olduğu varsayılmıştır $(Y\_{i}=5+X\_{i})$. $β\_{0}=0, β\_{1}=1.2$ durumunda yöntemler arasında oransal hata olduğu ve bu oransal hatanın 1.2 kat olduğu varsayılmıştır $(Y\_{i}=1.2 X\_{i})$. $β\_{0}=5, β\_{1}=1.2$ durumunda yöntemler arasında hem sabit hem de oransal hata olduğu; sabit hatanın 5 birim ve oransal hatanın 1.2 kat olduğu varsayılmıştır $(Y\_{i}=5+1.2 X\_{i})$.

Gerçekleştirilen benzetim süreci her olası senaryo için 5000 defa tekrarlanmıştır. Regresyon yöntemlerinin performansı ve güven aralığı yaklaşımları bu 5000 tekrardan hesaplanan performans ölçüleri ile karşılaştırılmıştır. Yöntemlerin performanslarının değerlendirilmesinde tip-I hata oranı ve güç performans kriterleri dikkate alınmıştır:

1. Tip-I hata oranı (α): Benzetim çalışmasında $α=0.05$ olarak belirlenmiştir. Gerçekleştirilen 5000 benzetim uygulamasının, $β\_{1}=0$ için gerçekleştirilen *t* testlerinden 250’sinin (%5) yanlış pozitif olarak anlamlı çıkması beklenir. Bu sayının 250’ye en yakın olduğu yöntem en iyi kabul edilmiştir. Laboratuvar yöntemleri arasında hata olmadığında, en iyi yönteme ilişkin sonuçların %95’inin laboratuvar yöntemleri arasında hata olmadığını söylemesi beklenir.
2. Güç (1-β): En yüksek güce sahip yöntem en iyi olarak belirlenmiştir. Laboratuvar yöntemleri arasında hata olduğunda, en yüksek güce sahip yöntemin bu hatayı en iyi tespit etmesi beklenir.

PB regresyon yönteminde, eğim parametresinin kestirimi için radyan ve tanjant yöntemleri kullanılmıştır. Yapılan ön çalışmalar sonucunda her iki yöntem için elde edilen sonuçların oldukça benzer olmasından dolayı yalnızca bir yöntemin sonuçları verilmiş ve PB olarak genelleştirilmiştir. DR yönteminde hata oranı 1 olarak seçilmiştir. Güven aralıklarının belirlenmesinde tip-I hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Bootstrap tabanlı güven aralıklarında bootstrap örneklem sayısı 999 alınmıştır. Analizlerin tümü R programlama dilinin çeşitli paketlerinde gerçekleştirilmiştir. Regresyon yöntemlerinin uygulanması için mcr paketi (Manuilova vd., 2014), çarpık-normal dağılım verisi üretmek için (Azzalini vd., 2019), benzetim verilerinin analizlerinin paralel olarak gerçekleştirilmesi için parallel paketinden (R Core Team, 2020) yararlanılmıştır. Tüm analizler için seed parametresi 2064 alınmıştır. Analizlerin tümü farklı iş istasyonlarına paylaştırılmış ve her iş istasyonunun çekirdeklerinde paralel olarak çalışacak şekilde kodlanmıştır. Çalışmada kullanılan iş istasyonu bilgileri Tablo 3.1’de verilmiştir:

**Tablo 3.1. Benzetim sürecinde kullanılan iş istasyonları**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **İş istasyonu** | **İşletim sistemi** | **RAM** | **Çekirdek sayısı** |
| Kişisel iş istasyonu | Windows 10 | 8 GB | 12 |
| Kişisel iş istasyonu (2) | OS X Sierra | 4 GB | 4 |
| Erciyes Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı | OS X Sierra | 32 GB | 8 |
| Erciyes Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı (2) | Windows 10 | 16 GB | 12 |
| Turcosa Analitik Çözümlemeler | OS X Catalina | 8 GB | 4 |
| Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı | Windows 10 | 64 GB | 12 |
| Hacettepe Üniversitesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı (2) | Windows 10 | 16 GB | 8 |
| UHEM – Ulusal Yüksek Başarımlı Hesap Merkezi (1) | Linux Ubuntu 18.04.4 LTS | 128 GB | 28 |
| UHEM – Ulusal Yüksek Başarımlı Hesap Merkezi (2) | Linux Ubuntu 18.04.4 LTS | 128 GB | 28 |